

最近の不整脈の治療

片桐 敬*, 小林洋一*, 村上幹高*, 馬場隆男*

はじめに

不整脈は、各種心疾患の中で、しばしば直接的な死因となり、診断と治療は重要な課題である。近年、古くから用いられてきた Vaughan-Williams 分類の Class-I 薬物を中心とした治療法が見直され、生存率の改善や、不整脈の発生機序と抗不整脈薬の作用機点を関連させた治療法の選択などの新しい概念のもとで、植え込み型除細動器などの非薬物療法を含めて改善されつつある。本稿では、最近の不整脈、特に頻脈性不整脈の治療の進歩について、そのいくつかを述べてみたい。

急性心筋梗塞における心室性不整脈

集中治療施設あるいはコロナリキーケアユニット (CCU) における急性心筋梗塞の不整脈死は、既に1970年代の初期からリドカインの持続静注と直流除細動法によってほとんど解決し、駆逐されたかの感があった¹⁾。しかしながら、救急体制の強化や集中治療施設の普及に伴って、急性心筋梗塞患者がより早期に搬入されるにつれて、心室頻拍や心室細動などの致死性心室性不整脈による不整脈死の問題が再び取り上げられてきている。昭和大学病院 CCU に入院した急性心筋梗塞は、1996年10月から1998年3月までの18か月間で150例であるが、そのうち入院時に不整脈がなかったもの107例、心室頻拍・心室細動13例、心房細・粗動8例、房室ブロック11例、心停止10例であった。CCU 収容時に心室頻拍などの心室性不整脈が合併していた症例の予後は、上室性不整脈や不整脈を示さなかった症例に比較して極めて不良である (図1)。急性心筋梗塞発症早期の心室頻拍、

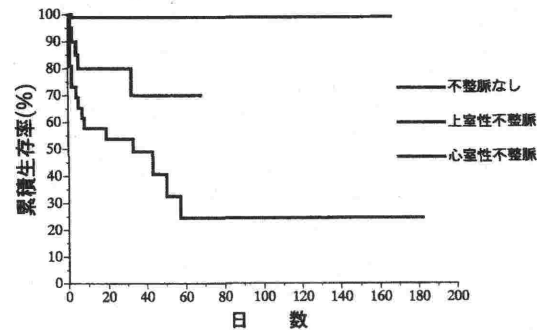


図1 当教室のCCUにおける急性心筋梗塞の予後
急性心筋梗塞150例中、CCU入院時の心室頻拍・心室細動の合併例は、不整脈(-)に比較して予後不良である。

心室細動は高率であり、特に薬物療法などを行っていない初発症例では問題である。東京都CCUネットワーク (代表: 広沢弘七郎榊原記念病院顧問) の統計でも、この十数年間にわたり、急性心筋梗塞の不整脈による死亡は数%のままであり、今後、医師、看護婦、救急救命士などの医療従事者だけでなく、一般人による実地可能なレベルの心肺蘇生術の普及が望まれる²⁾。CCUにおける心室頻拍、心室細動などの致死性心室性不整脈の処置は、これまでと同様に、リドカインの持続静注と直流除細動法を中心とする治療が中心になるであろうが、 β 遮断薬やCa拮抗薬、あるいは今後次第に普及するであろうアミオダロンなどの薬物に加えてカテーテル焼灼術などの新しい治療法の応用が増加してくるであろう。

Sicilian gambit: 新しい抗不整脈の分類法

これまでの抗不整脈薬の分類は Vaughan-Williams による分類³⁾が広く用いられてきた。こ

*昭和大学医学部第三内科

れは、抗不整脈薬を主として正常心筋細胞に対する電気生理学的作用から分類したものであり、I群はナトリウムチャンネル抑制薬、II群はβ遮断薬、III群はカリウムチャンネル抑制薬、IV群はカルシウム拮抗薬に分類されている。この分類は、分かり易いが、論理的にやや欠けるきらいがあり、また、最近の新しい抗不整脈薬の薬理学的作用機序に合わない部分が多く、そのような理由もあって、特に不整脈の発生機序や停止のメカニズムなどと抗不整脈薬の薬理学との関連が表されなかった。

米国で施行されたCAST study⁴⁾において、心筋梗塞慢性期における心室性不整脈のClass-Ic抗不整脈薬(QT時間を変化させないClass-Iナトリウムチャンネル抑制薬)による抑制が予後を改善するであろうというもくろみは、フレカイニド、エンカイニド(本邦未発売)の投与によって、むしろプラセボよりも生存率の悪化をきたし、抗不整脈薬が生命予後を改善するどころか、かえって悪化させるというショッキングな結果がもたらされ(図2)、他の抗不整脈薬全体に対する不信感が拡大した。Sicilian gambit⁵⁾は、混乱した不整脈治療のあり方を再考することから発したもので、これまでのVaughan-Williams分類のような古典的な見地からではなく、抗不整脈薬の心筋細胞チャンネルや膜構成成分に及ぼす薬理作用と不整脈の発生機序とのかかわり合いからみていくことを第一義に考えて提唱された概念であり、イタリアの

Peter Schwartzらによってシシリア島で開催されたカンファランスから命名されたものである。図3の房室回帰性頻拍に対する薬物選択の例に示しているように、ある不整脈の治療にどの抗不整脈薬を選択するののかという問題に対して、不整脈の発生機序に対する受攻性因子(vulnerable parameter)をおき、不整脈の発生機序と抗不整脈薬の作用機序との関わり合いから薬物を選択していくのである。もう一つの例をあげれば、torsades de pointes型の心室頻拍に対しては、発症機序は早期後脱分極依存性のtriggered activityであり、vulnerable parameterとして活動電位持続時間と早期後脱分極があげられ、それに対する治療の選択として外向き電流活性化による活動電位持続時間の短縮、あるいは内向き電流抑制による早期後脱分極の抑制があげられる。従って、使用し得る薬物として、Kチャンネル開口薬、β作動薬、あるいはNa、Caチャンネル抑制薬が選択される。この分類法は、Vaughan-Williams分類に比較してやや複雑であることなどから、未だに本邦では一部の不整脈学者の興味範囲に留まっているが、近い将来、不整脈とそれに対する抗不整脈薬の選択という見地から、大いに普及することが予想される。近年の不整脈治療に対する考え方として、以前になされていたような、不整脈を徹底的に抑制するのではなく、生命に危険があるようなものや自覚症状の強いものに限局して抑制するような考え方に変ってきている。Sicilian gambitからみた代表的な抗不整脈薬の分類を表1に示した。

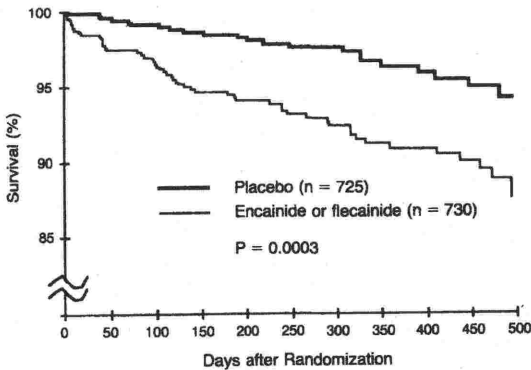


図2 CAST studyにおける心筋梗塞の予後
—フレカイニド、エンカイニドとプラセボの比較—
フレカイニド、エンカイニド投与群の方が、プラセボに比較して予後が不良である。(文献⁴⁾から改編引用した)

(例) 房室結節リエントリー性頻拍における考え方

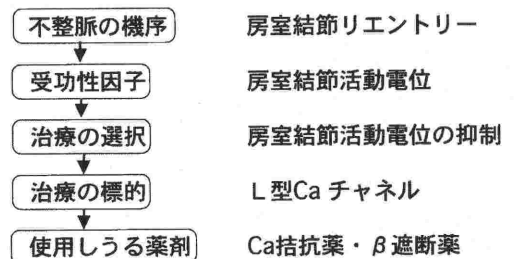


図3 Sicilian gambitにおける抗不整脈薬の選択
不整脈の発生機序に受攻性因子(vulnerable parameter)をおき、受攻性因子の変化を改善する薬物が選択される。房室結節リエントリー性頻拍の例を示している。

表1 Sicilian gambit からみた主要な抗不整脈薬の分類

薬物名	チャネル				受容体				ポンプ Na/K/ ATPase	臨床効果			心電図における作用		
	Na	Ca	K	I	α	β	M2	P		LV 機能	Sinus N	心外	PR	QRS	JT
リドカイン	F									→	→	●			↓
メキシレチン	F									→	→	●			↓
ジソピラミド	M		●				●			↓	→	●	↑↓	↑	↑
キニジン	M		●		●		●								
プロバフェノン	M					●				↓	↓	●	↑	↑	
フレカイニド	S		●							↓	→	●	↑	↑	
ベプリジル	F	●	●							?	↓	●			↑
ジルチアゼム		●								↓	↓	●	↑		
ベラパミル	F	●			●					↓	↓	●	↑		
アミオダロン	F	●	●		●	●					↓	●	↑		↑
プロプラノロール	F					●				↓	↓	●	↑		
アトロピン							●	○		→	↑	●	↓		
アデノシン											↓	●	↑		
ジゴキシン								○	●	↑	↓	●	↓	↑	↓

Schwartz PJ, Zaza A⁵⁾から改編引用した。

新しい Class-Ⅲ 抗不整脈薬：アミオダロンの効果

CAST study⁴⁾にみられたように、心筋梗塞慢性期における心室性不整脈、特に心室頻拍や心室細動などの致死性不整脈の Vaughan-Williams 分類 Class-Ⅰc 薬による抑制は、かえって生存率に悪化をもたらすという矛盾した結果がもたらされ、各種心疾患における心室頻拍あるいは心室細動の予防に有効な薬物の開発が待たれていた。アミオダロンは Vaughan-Williams 分類の Class-Ⅲ 抗不整脈薬に属し、心筋細胞のカリウムチャネルに抑制的に作用する新しい抗不整脈薬であり、現在、唯一の Class-Ⅲ 薬物である。アミオダロンが他剤無効の致死性心室性不整脈に有効であるとする臨床試験は、欧米において多施設二重盲検試験によって証明されている。CAMIAT study⁶⁾では、アミオダロンは心筋梗塞における心室性期外収縮の抑制によって心室細動、不整脈死を減少させ、CASCADE study⁷⁾では、アミオダロンは心室細動症例において class-Ⅰ 薬物よりも有意に心臓死、心室頻拍を抑制した結果が得られている。本邦においても非盲検試験ではあるが、アミオダロンは再発性心室細動・心室頻拍を80.5%の有効率で抑制した結果が報告されている⁸⁾。このように、アミオダロンは、最も重症な不整脈である心室頻拍、

心室細動を抑制する有用な薬物である。副作用は、Kチャネル抑制に伴うQT延長、不整脈の悪化や torsades de pointes 型の心室頻拍の出現などの不整脈の誘発、肺線維症や肺炎などの致死性肺疾患、ヨードを分子量の39%に含有することから甲状腺機能亢進症・低下症、その他肝機能障害、白血球減少など、重症なものを多く含み、副作用発生率は本邦の治験結果でも約40%であった。従って、アミオダロンは、重症副作用の発現の恐れがあるために、十分な機器を有する施設で、循環器専門医によって使用されなければならない。図4には、当教室において、再発性心室頻拍・心室細動にアミオダロンを投与した成績を示しているが、致死例は15例中2例で、有効な結果を得ている。しかし、多くの症例は、経過中、植え込み型除細動器 (ICD) の植え込み対象となっている。最近の臨床研究でもアミオダロンよりも ICD の方がよりよい予後改善が得られている。

植え込み型除細動器 (implantable cardioverter-defibrillator : ICD)

植え込み型除細動器 (ICD) は、心筋梗塞慢性期における心室頻拍・心室細動の治療目的で主として米国で開発されたもので、本邦でも臨床試験が施行され、使用可能になった。直流除細動器を電池とともに体内に植え込み、心室細動などの発

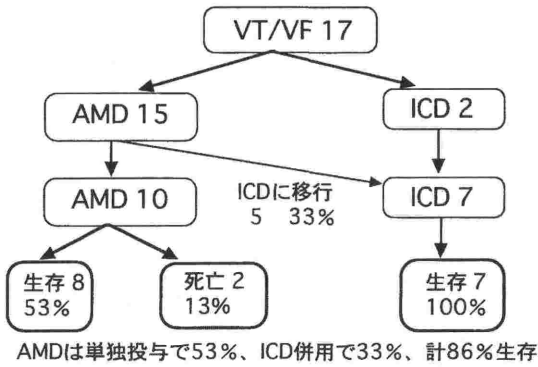


図4 当教室における再発性心室頻拍・心室細動に対する治療効果
アミオダロンおよび植え込み型除細動器 (ICD) の効果を示している。

症に際して自動的に通電・除細動を行うものである。当初は、機器も大きく、胸部に電極および腹部に除細動器 (generator)・電池を植え込み、また、心尖部を中心にして心臓をパッチ電極で囲む手術が必要なために開胸手術が必要とされ、患者に対する侵襲が大きかった。その後、既に、第Ⅲ世代から第Ⅳ世代に改良が加えられ、第Ⅳ世代のICDでは、大型の人工ペースメーカー程度に小さくなり、電極も経静脈的に挿入可能になった⁹⁾。図5には第Ⅳ世代ICDの胸部X線写真を示している。ICDは、重症心室性不整脈の発症に際して、心室頻回刺激 (burst pacing)、少量の通電によるカルディオバージョン (cardioversion)、および直流除細動の3方法で除細動をする機能を有しており、それぞれの方法や順序について、セッティングが可能である。慢性期心筋梗塞や心筋症などで心室細動や心室頻拍の発症が薬剤無効性の場合、大いに福音となる機器である。図4には当教室における再発性心室頻拍・心室細動に植え込んだICDの結果をアミオダロンの効果と共に示しているが、ICD植え込み例は、少数ではあるが全員生存しており、有効率は高く、今後、かなり普及すると考えられる。

頻脈性不整脈のカテーテルアブレーション (catheter ablation)

カテーテルアブレーション法は、頻脈性不整脈を、主として、リエントリー回路を電氣的に焼灼

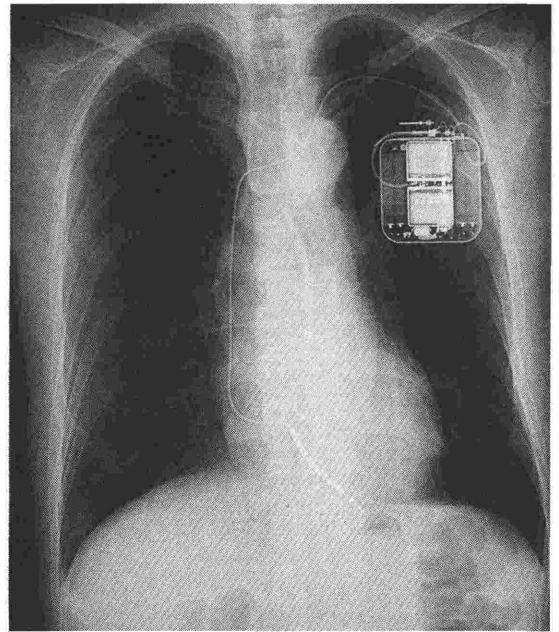


図5 第Ⅳ世代の植え込み型除細動器

除細動器 (generator) と電池の一体型で、経鎖骨下静脈に右室心尖部に挿入された電極と除細動器本体の間で通電が行われる。

[症例59歳、男、肥大型心筋症における再発性心室頻拍・心室細動]

することにより根治させる方法であり、一部ではピンポイントの焼灼により自動能の亢進に対する治療にも用いられる。カテーテルアブレーションは、電気生理学検査によって頻脈性不整脈を誘発してリエントリー回路を同定し、リエントリー回路の、通常は、最早期興奮部位に焼灼用の電極をあてて、20~30ワットの高周波電流を30~90秒間通電し、心筋組織を焼灼することにより伝導性を途絶させるものである。当初は直流除細動器を使用して、100~300ジュールで直流通電を行い、焼灼を行っていたが、心筋のダメージが著しく、しばしば心破裂や心タンポナーデを起こす危険があった。現在は、高周波による通電が可能となり、カテーテル焼灼用の電源が市販されていて比較的安全に施行可能となっている。WPW症候群における房室回帰性頻拍、房室結節リエントリー性頻拍 (atrioventricular nodal reentrant tachycardia: AVNRT)などは、大部分の症例が焼灼に成功し、その後は抗不整脈薬の服用も不要となり、本法の最も適応となるところである。当教室では、

WPW 症候群に対する焼灼では97% (右心側の副伝導路の場合、電極の固定が難しいので、数例の再発・再施行をみている)¹⁰⁾、AVNRT には slow pathway の焼灼により100%の成功率¹¹⁾であり、有用な結果を得ている。成犬心の焼灼では、高周波通電により、心筋組織の約5mm平方が心内膜側の傷害を受けるが、収縮性などの心機能には全く影響もなく、心電図変化もみられない。図6には AVNRT における slow pathway の焼灼法を示した。

本法は心室頻拍や発作性心房粗動などの不整脈にも適応が拡大されており、基礎心疾患のない症例では約90%の成功率である。しかし、発作性心房細動など、マイクロリエントリーが機序と考えられるものでは、心房を電氣的に細分する外科的 Maze 手術が有効であり、カテーテルで施行する試みもあるが、焼灼法が確立されていない。

カテーテル焼灼法は、注意深く行えば、副作用や偶発症は極めて少なく、妊婦や妊娠を希望する若年の女性、抗不整脈薬が無効な症例などに対しては極めて有効な方法である。

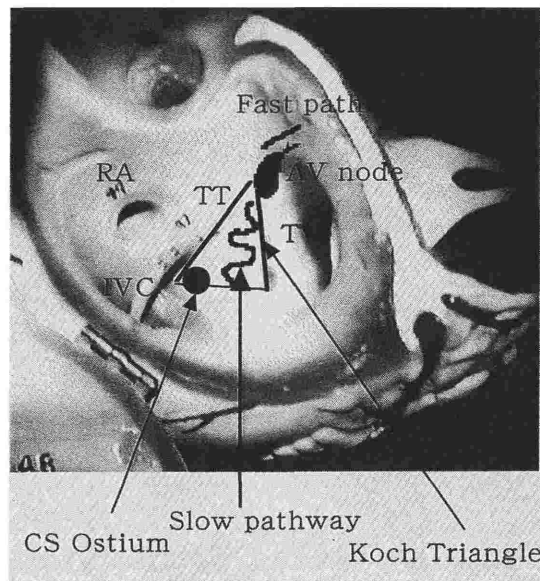


図6 房室結節リエントリー性頻拍に対するカテーテル焼灼術の施行

房室結節付近の伝導路には fast pathway と slow pathway があり、この間に reentry が形成される。通常は slow pathway の焼灼が行われる。

おわりに

不整脈の治療は、以前には大部分が数種類の薬物療法に限られ、しかも薬効が不十分な中で苦ししい治療であった。また、多くの不整脈は、完全な抑制を目指して徹底的な治療が考えられていた。しかし、抗不整脈薬の催不整脈作用、弱心作用などが指摘され、CAST study を始めとする抗不整脈薬の功罪が問われる今日、安易な抗不整脈薬の使用は問題であり、本稿で述べたような Sicilian gambit などの新しい考え方や非薬物療法などの方法が広く普及していけば、致死性不整脈に対する有効性も改善されることが期待される。

[共同研究者]

丹野 郁, 並木淳郎, 宮田 彰, 千代田和美, 牧島信行, 濱寄裕司, 菊嶋修司, 岡林宏明.

文 献

- 1) Antman EM, Berlin JA : Declining incidence of ventricular fibrillation in myocardial infarction: Implications for the prophylactic use of lidocaine. *Circulation* 86 : 764-773, 1992
- 2) Eisenberg MS, Bergner L, Hallstrom A : Out-of-hospital cardiac arrest: Improved survival with paramedic services. *Lancet* 1 : 812-815, 1980
- 3) Vaughan Williams EM : Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. *J Clin Pharmacol* 32 : 964-977, 1992
- 4) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324 : 781-788, 1991
- 5) Schwartz PJ, Zaza A : The Sicilian Gambit revisited- theory and practice. *Eur Heart J* 13 (Suppl F) : 23-29, 1992
- 6) Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al : Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial (CAMIAT): Rationale and protocol. *Am J Cardiol* 72 : 87F-94F, 1993
- 7) The CASCADE Investigators: Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). *Am J Cardiol* 72 : 280-287, 1993
- 8) 加藤和三, 笠貫 宏, 杉本恒明ら : 再発性の心室細動, 心室頻拍に対するアミオダロン臨床効果と安全性の検討. *臨床医薬* 6 : 2311-2338, 1990
- 9) Stanton MS, Hayes DL, Munger TM, et al : Consistent subcutaneous prepectoral implantation of a new implantable cardioverter defibrillator. *Mayo Clin Proc* 69 : 309-314, 1994
- 10) 宮田 彰, 小林洋一, 馬場隆男ら : WPW 症候群に対するカテーテルアブレーションの成績および評価方法の検討. *心臓ベシング* 12 : 321-328, 1996
- 11) Chiyoda K, Kobayashi Y, Baba T, et al : Selective slow pathway ablation in atrioventricular nodal reentrant tachycardia. -Comparison of the optimum method and the site of slow pathway ablation- *Jpn Circ J* 60 : 861-867, 1996